

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
26 avril 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/28649 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: B01D 11/02

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02790

(22) Date de dépôt international: 6 octobre 2000 (06.10.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/13241 19 octobre 1999 (19.10.1999) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): HITEK
[FR/FR]; Parc d'Innovation de Bretagne Sud, CP 65,
F-56038 Vannes Cedex (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*): MENGAL,
Philippe [FR/FR]; 16, rue Beaumanoir, F-56120 Josselin
(FR).

(74) Mandataire: VIDON, Patrice; Le Nobel, 2, allée Antoine
Becquerel, BP 90333, F-35703 Rennes Cedex 7 (FR).

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

Avec rapport de recherche internationale.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR SUPERCRITICAL FLUID EXTRACTION

(54) Titre: PROCEDE D'EXTRACTION PAR FLUIDE SUPERCRITIQUE

(57) Abstract: The invention relates to a method for extracting one or more active compounds from a starting material using a supercritical fluid, said compounds being for introduction into the formulation of a cosmetic, pharmaceutical or food composition containing at least one excipient. The inventive method comprises the following steps: placing said starting material containing the active compounds in the presence of at least one extraction fluid in a supercritical state and containing CO₂ and at least one co-solvent; separating said extraction fluid containing at least a proportion of the active compound(s); causing the CO₂ contained in the extraction fluid to vaporize in order to obtain an extract consisting of said co-solvent and said proportion of the active compound(s); recovering the extract consisting of the co-solvent/active compound mixture. The method is characterised in that said co-solvent consists of said excipient.

A1

WO 01/28649

(57) Abrégé: L'invention concerne un procédé d'extraction par fluide supercritique d'un ou plusieurs composés actifs destiné(s) à entrer dans la formulation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou alimentaire contenant au moins un excipient, à partir d'une matière première, ledit procédé comprenant les étapes consistant à: mettre en contact ladite matière première contenant les composés actifs en présence d'au moins un fluide d'extraction à l'état supercritique comprenant du CO₂ et au moins un co-solvant; séparer ledit fluide d'extraction contenant au moins une partie du ou des composés actifs; provoquer la vaporisation du CO₂ contenu dans le fluide d'extraction pour obtenir un extrait constitué dudit co-solvant et de ladite partie du ou des composés actifs; récupérer ledit extrait constitué par le mélange co-solvant/composé(s) actif(s); caractérisé en ce que, ledit co-solvant est constitué par ledit excipient.

Procédé d'extraction par fluide supercritique.

L'invention concerne le domaine des procédés d'extraction de composés actifs à partir de matières premières d'origine naturelle, permettant d'obtenir des extraits actifs entrant dans la formulation de compositions cosmétiques, pharmaceutiques ou alimentaires.

Les extraits naturels, obtenus notamment à partir de végétaux, d'algues, de biomasses ou de produits de la ruche, sont utilisés traditionnellement depuis longtemps dans le domaine cosmétique, dermo-pharmaceutique, pharmaceutique ou alimentaire.

De nombreuses méthodes d'extraction sont traditionnellement mises en œuvre pour obtenir ces extraits : hydro-distillation, extraction par solvants organiques, macération hydroglycolique, lixiviation, décoction, ...

Ces procédés traditionnels comportent des avantages, principalement liés à la simplicité des technologies mises en œuvre, mais également des inconvénients.

A ce sujet, on peut citer les problèmes suivants :

- présence de solvants résiduels dans le cas d'extraction par solvant organique ;
- mauvaise stabilité des extraits obtenus par macération ;
- temps de contact très long pour les macérations hydroglycoliques ;
- faible sélectivité de l'extraction en général, entraînant une trop forte coloration des extraits.

Au-delà de l'image « produit naturel », l'industrie cosmétique et dermopharmaceutique recherche aujourd'hui des produits très stables, des extraits sélectifs riches en substances actives. De plus, le coût des extraits doit être optimisé au mieux.

On sait par ailleurs qu'un fluide en état supercritique, c'est-à-dire dans un état caractérisé soit par une pression et une température respectivement supérieures à la pression et à la température critiques dans le cas d'un corps pur, soit par un point représentatif (pression, température) situé au-delà de l'enveloppe

des points critiques représentés sur un diagramme (pression, température) dans le cas d'un mélange, présente, pour de très nombreuses substances, un pouvoir solvant élevé sans commune mesure avec celui observé dans ce même fluide à l'état de gaz comprimé.

5 C'est la raison pour laquelle ces fluides sont utilisés dans de nombreux procédés d'extraction (solide/fluide), de fractionnement (liquide/fluide), de chromatographie analytique ou préparative, de traitement des matériaux (céramiques, polymères, ...).

À ce sujet, il est à noter que les propriétés physico-chimiques du dioxyde 10 de carbone (CO_2) ainsi que ses coordonnées critiques (pression critique : 7,4 Mpa et température critique : 31° C) en font le solvant préféré dans de nombreuses applications, surtout qu'il ne présente pas de toxicité et est disponible à un haut niveau de pureté en très grande quantité et à bas prix.

Cette technologie permet d'obtenir des extraits de très haute 15 qualité, sur mesure, en fonction du choix des paramètres opératoires. En effet le pouvoir solvant du CO_2 supercritique varie en fonction de la pression et de la température d'extraction. Des huiles riches en acides gras polyinsaturés ou des fractions riches en insaponifiable de très grande qualité sont ainsi obtenues par cette technologie.

20 L'inconvénient de l'extraction au CO_2 supercritique est le coût élevé lié au faible pouvoir solvant du CO_2 pur, ce qui limite son application à quelques niches. Afin d'accroître le pouvoir solvant du CO_2 supercritique et donc d'augmenter la productivité du procédé, on peut ajouter au CO_2 supercritique un co-solvant tel que de l'éthanol, du méthanol ou de l'acétone. Le pouvoir solvant du CO_2 25 supercritique peut alors être augmenté d'un facteur 10. Malheureusement, le gain de productivité est compensé par la nécessité d'éliminer le solvant de l'extrait, ce qui d'une part implique une opération supplémentaire de distillation/séchage, et d'autre part engendre souvent des problèmes de stabilité.

Le principal objectif de la présente invention est de proposer un nouveau procédé d'extraction par CO₂ supercritique ne présentant pas l'inconvénient susmentionné.

L'objectif de la présente invention est également de proposer un tel 5 procédé plus simple que les procédés d'extraction par fluide supercritique de l'état de la technique.

Ces objectifs sont atteints grâce à l'invention qui concerne un procédé d'extraction par fluide supercritique d'un ou plusieurs composés actifs destiné(s) à entrer dans la formulation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou 10 alimentaire contenant au moins un excipient, à partir d'une matière première, ledit procédé comprenant les étapes consistant à :

- mettre en contact ladite matière première contenant les composés actifs en présence d'au moins un fluide d'extraction à l'état supercritique comprenant du CO₂ et au moins un co-solvant,
- 15 - séparer ledit fluide d'extraction contenant au moins une partie du ou des composés actifs ;
- provoquer la vaporisation du CO₂ contenu dans le fluide d'extraction pour obtenir un extrait constitué dudit co-solvant et de ladite partie du ou des composés actifs ;
- 20 - récupérer ledit extrait constitué par le mélange co-solvant/composé(s) actif(s) ;

caractérisé en ce que,

ledit co-solvant est constitué par ledit excipient.

La présente invention est donc basée sur la découverte que certains 25 excipients compatibles avec un usage en cosmétique, dermo-pharmaceutique, pharmaceutique ou alimentaire peuvent être utilisés en mélange avec le CO₂ supercritique. Ce mélange se comporte alors comme une fluide dont on peut ajuster le pouvoir solvant en modifiant la proportion CO₂/excipient ou en adaptant la pression et la température d'extraction.

L'invention utilise donc les propriétés des fluides supercritiques ou des liquides sous pression, auxquels un excipient a été ajouté, et présentant, dans des conditions de température et de pression appropriées, un pouvoir de dissolution accru vis-à-vis des actifs à extraire, une meilleure sélectivité tout en limitant 5 considérablement les risques de dégradation des composés actifs, ceux-ci étant protégés au cours du procédé d'extraction.

Le mélange excipient-actif peut de plus correspondre à la formulation finale, ce qui constitue un avantage important.

Selon un aspect préférentiel de l'invention, le procédé selon celle-ci 10 comprend une étape supplémentaire consistant à recycler le CO₂ vaporisé, en tête de procédé où il peut être condensé, pompé et réchauffé pour être de nouveau passé à l'état supercritique.

Selon une variante, le procédé comprend une étape préliminaire consistant 15 à ajouter ledit excipient au CO₂ à l'état supercritique pour obtenir ledit fluide d'extraction.

Selon une autre variante, le procédé comprend une étape préliminaire consistant à ajouter ledit excipient au CO₂ liquide sous pression puis à réchauffer le mélange obtenu pour faire passer le CO₂ à l'état supercritique et obtenir ledit fluide d'extraction.

Selon un autre aspect préférentiel de l'invention, ledit fluide d'extraction 20 présente une température comprise entre environ 31° C et 100°C environ et une pression comprise entre environ 7,4 MPa et environ 50 MPa.

Les excipients qui peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent être tout composé ou mélange de composés compatibles avec 25 un usage cosmétique, dermo-pharmaceutique, pharmaceutique ou alimentaire présentant une solubilité suffisante dans le CO₂ sous pression. Ainsi le glycérol, un excipient classiquement utilisé en cosmétique, qui est rigoureusement insoluble dans le CO₂, ne peut être choisi alors que d'autres composés présentant une solubilité faible mais non nulle, peuvent être valablement utilisés.

Préférentiellement, selon que la formulation est destinée à un produit cosmétique, pharmaceutique, dermo-pharmaceutique ou alimentaire, ledit excipient est choisi dans le groupe constitué par, le propylène glycol, le butylène glycol, les polyéthylène glycols de tous poids moléculaires, le monoéthylether du diéthylène glycol, l'hexylène glycol, les polyols, les corps gras glycéridiques, les corps gras non glycéridiques, les esters, les cires, les huiles silicones et les composés terpéniques.

Avantageusement, le procédé selon l'invention est mis en œuvre avec des proportions pondérales (matière première)/(CO₂)/(Excipient) de (10)/(10 à 2000)/(1 à 200).

L'invention concerne également tout extrait obtenu grâce à un seul procédé d'extraction caractérisé en ce qu'il est constitué par un ou plusieurs composés actifs et par au moins un excipient entrant dans la formulation d'un produit cosmétique, pharmaceutique ou alimentaire.

Les extraits obtenus par le procédé objet de la présente invention peuvent être utilisés dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmaceutique : émulsion huile dans eau et eau dans huile, shampooings et après-shampooings, laits, lotions, gels, pommades, laques pour cheveux, sans que cette liste soit exhaustive. Ils peuvent également être utilisés dans le domaine alimentaire et pharmaceutique.

Il est possible d'incorporer les extraits obtenus par le procédé objet de la présente invention dans des vecteurs cosmétiques tels que les liposomes, les chylomicrons, les macro, micro et nanoparticules, ainsi que les macro, micro, nanocapsules. On peut les absorber sur des polymères organiques poudreux, des talcs, bentonites et autres supports minéraux.

Les extraits obtenus par le procédé objet de la présente invention peuvent être combinés dans des compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique et dermopharmaceutique : lipides, polymères

gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actif hydro ou liposolubles, extraits d'autres matières premières.

Les compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques contenant les extraits obtenus par le procédé objet de la présente invention, sont destinées à 5 toute les applications cosmétiques et dermatopharmaceutiques, à savoir notamment : soin et hygiène de la peau, du cuir chevelu, des cheveux, des muqueuses, des régions bucco-dentaires, pour les traitements anti-vieillissement et la protection solaire, pour l'hydratation, l'effet lissage ou toute autre applications.

10 L'invention, ainsi que les avantages qu'elle présente seront plus facilement compris grâce aux exemples de réalisation de celle-ci exposée ci-après.

EXEMPLE 1

15 Le présent exemple constitue un exemple comparatif entre l'extraction traditionnelle au CO₂ supercritique et l'extraction, selon une variante du procédé objet de la présente invention, d'extrait de gingembre.

20 Selon le procédé classique, l'extraction au CO₂ supercritique est effectuée sans co-solvant à 300 bar et 50°C. 9 g d'extrait sont collectés en faisant percoler 6 kg de CO₂ sur 30 g de gingembre préalablement broyés et 11 g d'extrait sont collectés en faisant percoler 12 kg de CO₂. Dans ces conditions, l'extrait obtenu pâteux et "collant" présente une odeur et une saveur puissante, caractéristique de la matière première, tandis que le résidu est presque désodorisé.

25 Selon l'invention, le procédé est ensuite mis en oeuvre dans les mêmes conditions de pression et de température mais en présence d'un co-solvant, à savoir du propylène glycol, en mélange avec le CO₂ à raison de 10 g pour 1 kg de CO₂.

L'utilisation d'un co-solvant permet d'accroître la performance du procédé d'extraction.

30 Plus précisément, grâce à l'invention, 5 kg de mélange CO₂ propylène glycol sont suffisants pour obtenir un produit constitué d'extrait de gingembre et de propylène glycol présentant un pouvoir aromatique (par exemple selon l'indice

Scoville tel que défini dans l'ouvrage "Epices et aromates" -éditions Lavoisier - 1992) équivalent à celui de l'extrait obtenu sans co-solvant en utilisant 12 kg de CO₂. De plus, le produit obtenu grâce à l'invention, contient comme excipient le co-solvant et présente de ce fait un aspect fluide, ce qui le rend beaucoup plus aisé 5 à manipuler et à formuler dans une préparation alimentaire.

EXEMPLE 2

Dans cet exemple, l'extraction traditionnelle au CO₂ supercritique du poivre blanc est comparée à l'extraction selon une variante du procédé objet de la 10 présente invention.

En extraction au CO₂ supercritique sans co-solvant à 300 bar et 40°C, 10 g d'extrait sont collectés en faisant percoler 20 kg de CO₂ sur 500 g de poivre blanc concassé. Dans ces conditions, l'extrait obtenu d'aspect résineux présente une flaveur puissante et piquante, caractéristique de la matière première.

15 Dans les mêmes conditions de pression et de température, l'ajout de propylène glycol à raison de 10 g pour 1 kg de CO₂ permet d'accroître la performance du procédé. Dans ces conditions, 10 kg de mélange CO₂ propylène glycol sont suffisants pour obtenir le même pouvoir d'aromatisation, tandis que l'extrait obtenu, d'aspect fluide, est aisé à manipuler et à formuler dans une 20 préparation alimentaire.

EXEMPLE 3

Cet exemple est une variante de l'exemple 2 pour laquelle le propylène glycol est remplacé par de l'huile d'arachide ajoutée à 5 g par kg de CO₂. L'extrait 25 obtenu, d'aspect huileux est particulièrement adapté à la formulation de préparation alimentaire en présence d'autres corps gras.

EXEMPLE 4

Dans cet exemple, l'extraction traditionnelle au CO₂ supercritique de poudre de paprika est comparée à l'extraction selon une variante du procédé objet de la présente invention .

5 En extraction au CO₂ supercritique sans co-solvant à 300 bar et 60°C, le rendement en extrait est très faible, même pour des quantités importantes et CO₂ percolé.

10 En ajoutant au CO₂, 5% d'alcool éthylique pour en accroître le pouvoir solvant, 30 kg de mélange CO₂ + alcool sont nécessaires pour obtenir un "rendement couleur" de 50 g d'oléorésine à 110 000 UC (UC : Unités Couleur selon la norme American Spice Trade Association Analytical Methods (1986) /ASTAA New-york Method N°20.0), pour 1 kg de paprika après avoir évaporé l'alcool.

15 En mettant en oeuvre le procédé objet de la présente invention en ajoutant 5 g de propylène glycol par kg de CO₂, le même rendement couleur est atteint pour 25 kg de mélange CO₂ propylène glycol pour 1 kg de paprika. L'extrait collecté par décantation, incluant le co-solvant, présente un rendement couleur de plus de 200 000 UC et ce, sans qu'il soit nécessaire de procéder à l'évaporation de co-solvant.

20

EXEMPLE 5

Dans cet exemple, l'extraction traditionnelle au CO₂ supercritique de parthénolide de *Tanacetum parthenium* est comparée à l'extraction selon une variante du procédé objet de la présente invention.

25 En extraction au CO₂ supercritique sans co-solvant à 300 bar et 40°C, 14,8 g d'extrait vert foncé et d'aspect résineux sont collectés en faisant percoler 8 kg de CO₂ sur 300 g de drogue broyée. L'extrait analysé en Chromatographie en Phase Gazeuse titre 14,5 % en parthénolide. Le rendement en parthénolide est donc de 14,8 x 0,145/300 = 0,715%. Le lot de plante utilisé titrant 0,8% en parthénolide, 30 on peut considérer que 90% a été extrait. Afin d'accroître sa conservation et de

permettre la formulation de cet extrait en capsule molle, l'extrait brut doit être dilué avec une huile glycéridique.

Dans les mêmes conditions de pression et de température, l'extraction a été réalisée en ajoutant au CO₂ 0,5% d'un mélange de triglycérides d'acides caprique et caprylique. En percolant successivement 6 kg de ce mélange sur 300 g de drogue puis 1 kg de CO₂ pur, 40,5 g d'extrait huileux faiblement coloré sont collectés. Cet extrait titrant 5,5 % (m/m) en parthénolide, il peut être formulé en l'état et conditionné en capsule molle.

10 EXEMPLE 6

Dans cet exemple, l'extraction traditionnelle au CO₂ supercritique de kawa lactones de kawa-kawa (*Piper methysticum*) est comparée à l'extraction selon une variante du procédé objet de la présente invention.

En extraction au CO₂ supercritique sans co-solvant à 300 bar et 40°C, 21,5 g d'extrait jaune orangé visqueux sont collectés en faisant percoler 10 kg de CO₂ sur 350 g de plante broyée. L'extrait analysé par HPLC titre 85% en kawa lactones total. Cet extrait doit ensuite être standardisé à 30% de kawa lactones en le mélangeant avec un excipient.

En réalisant l'extraction selon le procédé objet de la présente invention en ajoutant au CO₂ 2% (m/m) de triglycérides d'acide caprique et caprylique, l'extrait collecté jaune vif d'aspect huileux est standardisé à 30% de kawa lactones en limitant la perte de principe actif par dégradation.

EXEMPLE 7

25 Dans cet exemple, l'extraction traditionnelle au CO₂ supercritique de fleurs de Calendula est comparée à l'extraction selon une variante du procédé objet de la présente invention.

Par extraction au CO₂ supercritique auquel sont ajoutés 3% d'un mélange 30 de triglycérides d'acides caprique et caprylique, on observe une cinétique

d'extraction de la lutéine utilisée comme traceur deux fois plus rapide que par extraction au CO₂ sans excipient. De plus, l'extrait obtenu par le procédé objet de la présente invention est beaucoup plus facile à employer dans des préparations dermo-pharmaceutiques et cosmétiques.

5

EXEMPLE 8

Cet exemple est une variante de l'exemple 7 pour lequel une partie de l'eau contenue dans les fleurs de Calendula est co-extraiite. L'extrait offre alors l'aspect d'une émulsion dont les propriétés présentent un intérêt dans les préparations 10 dermo-pharmaceutiques et cosmétiques.

Les modes de réalisation de l'invention ici décrits n'ont nullement pour objet de réduire la portée de l'invention. Il pourra donc y être apporté de nombreuses modifications sans sortir du cadre de celles-ci.

15

REVENDICATIONS

1. Procédé d'extraction par fluide supercritique d'un ou plusieurs composés actifs destiné(s) à entrer dans la formulation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou alimentaire contenant au moins un excipient, à partir d'une matière première, ledit procédé comprenant les étapes consistant à ;
 - mettre en contact ladite matière première contenant les composés actifs en présence d'au moins un fluide d'extraction à l'état supercritique comprenant du CO₂ et au moins un co-solvant,
 - séparer ledit fluide d'extraction contenant au moins une partie du ou des composés actifs ;
 - provoquer la vaporisation du CO₂ contenu dans le fluide d'extraction pour obtenir un extrait constitué dudit co-solvant et de ladite partie du ou des composés actifs ;
 - récupérer ledit extrait constitué par le mélange co-solvant/composé(s) actif(s) ;
- 10 caractérisé en ce que, ledit co-solvant est constitué par ledit excipient.
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comprend une étape consistant à recycler le CO₂ vaporisé.
- 15 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il comprend une étape préliminaire consistant à ajouter ledit excipient au CO₂ à l'état supercritique pour obtenir ledit fluide d'extraction.
- 20 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il comprend une étape préliminaire consistant à ajouter ledit excipient au CO₂ liquide sous pression puis à réchauffer le mélange obtenu pour faire passer le CO₂ à l'état supercritique et obtenir ledit fluide d'extraction.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que ledit fluide d'extraction présente une température comprise entre environ 31°C et 100°C environ et une pression comprise entre environ 7,4 MPa et environ 50 MPa.
- 5 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que ledit excipient est choisi dans le groupe constitué par ledit excipient est choisi dans le groupe constitué par, le propylène glycol, le butylène glycol, les polyéthylène glycols de tous poids moléculaires, le monoéthylether du diéthylène glycol, l'hexylène glycol, les polyols, les corps gras glycéridiques, les corps gras 10 non glycéridiques, les esters, les cires, les huiles silicones et les composés terpéniques.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre avec des proportions pondérales (matière première)/(CO₂)/(excipient) de (10)/(10 à 2000)/(1 à 200).
- 15 8. Extrait obtenu grâce au procédé d'extraction selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'il est constitué par un ou plusieurs composés actifs et par au moins un excipient entrant dans la formulation d'un composé cosmétique, pharmaceutique ou alimentaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No
PCT/FR 00/02790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01D11/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| A | US 4 964 995 A (CHUM HELENA L ET AL) 23 October 1990 (1990-10-23) abstract column 2, line 55 - line 65 column 3, line 22 - line 40 column 3, line 54 -column 4, line 36 claims --- GB 2 091 292 A (KALI CHEMIE PHARMA GMBH) 28 July 1982 (1982-07-28) abstract page 1, line 1 - line 20 page 1, line 42 - line 63 claims --- -/- | 1,2,8 |
| A | | 1,2,8 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 January 2001

Date of mailing of the international search report

15/01/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hilt, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02790

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | US 5 965 025 A (WAI CHIEN M ET AL) 12 October 1999 (1999-10-12) abstract column 2, line 9 - line 28 column 2, line 42 - line 60 column 4, line 28 - line 39 column 9, line 59 -column 10, line 12 ----- | 1,2,8 |
| A | EP 0 250 953 A (INDENA SPA) 7 January 1988 (1988-01-07) the whole document ----- | 1,2,8 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|-----------------|--------------------|
| Inten | nai Application No |
| PCT/FR 00/02790 | |

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|--------------|------------------|
| US 4964995 | | 23-10-1990 | NONE | | |
| GB 2091292 | A | 28-07-1982 | DE | 3101025 A | 26-08-1982 |
| | | | AT | 372608 B | 25-10-1983 |
| | | | AT | 560081 A | 15-03-1983 |
| | | | AU | 7951282 A | 22-07-1982 |
| | | | BE | 891781 A | 30-04-1982 |
| | | | DD | 201915 A | 17-08-1983 |
| | | | DK | 12982 A | 16-07-1982 |
| | | | ES | 508714 D | 01-06-1983 |
| | | | ES | 8306788 A | 16-09-1983 |
| | | | FI | 820074 A | 16-07-1982 |
| | | | FR | 2497823 A | 16-07-1982 |
| | | | GR | 75832 A | 02-08-1984 |
| | | | IT | 1195293 B | 12-10-1988 |
| | | | JP | 57145195 A | 08-09-1982 |
| | | | NL | 8105301 A | 02-08-1982 |
| | | | NO | 820104 A | 16-07-1982 |
| | | | NZ | 199390 A | 31-05-1984 |
| | | | PT | 74018 A, B | 01-12-1981 |
| | | | SE | 8200069 A | 16-07-1982 |
| | | | ZA | 8107997 A | 27-10-1982 |
| US 5965025 | A | 12-10-1999 | US | 5356538 A | 18-10-1994 |
| | | | US | 5274129 A | 28-12-1993 |
| | | | US | 5730874 A | 24-03-1998 |
| | | | US | 5770085 A | 23-06-1998 |
| | | | US | 5225173 A | 06-07-1993 |
| EP 0250953 | A | 07-01-1988 | IT | 1190129 B | 10-02-1988 |
| | | | AT | 84979 T | 15-02-1993 |
| | | | DE | 3783809 A | 11-03-1993 |
| | | | DE | 3783809 T | 24-06-1993 |
| | | | DK | 306087 A, B, | 18-12-1987 |
| | | | ES | 2037684 T | 01-07-1993 |
| | | | FI | 872667 A | 18-12-1987 |
| | | | GR | 3007138 T | 30-07-1993 |
| | | | HU | 47857 A | 28-04-1989 |
| | | | JP | 2063798 C | 24-06-1996 |
| | | | JP | 7096498 B | 18-10-1995 |
| | | | JP | 63033337 A | 13-02-1988 |
| | | | NO | 872522 A, B, | 18-12-1987 |
| | | | PT | 85092 A, B | 01-07-1987 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. : Internationale No

PCT/FR 00/02790

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01D11/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A | US 4 964 995 A (CHUM HELENA L ET AL) 23 octobre 1990 (1990-10-23) abrégé colonne 2, ligne 55 - ligne 65 colonne 3, ligne 22 - ligne 40 colonne 3, ligne 54 -colonne 4, ligne 36 revendications --- | 1,2,8 |
| A | GB 2 091 292 A (KALI CHEMIE PHARMA GMBH) 28 juillet 1982 (1982-07-28) abrégé page 1, ligne 1 - ligne 20 page 1, ligne 42 - ligne 63 revendications --- | 1,2,8 -/- |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/01/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hilt, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/FR 00/02790

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A | US 5 965 025 A (WAI CHIEN M ET AL) 12 octobre 1999 (1999-10-12) abrégé colonne 2, ligne 9 - ligne 28 colonne 2, ligne 42 - ligne 60 colonne 4, ligne 28 - ligne 39 colonne 9, ligne 59 -colonne 10, ligne 12 ---- | 1,2,8 |
| A | EP 0 250 953 A (INDENA SPA) 7 janvier 1988 (1988-01-07) le document en entier ---- | 1,2,8 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02790

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------|------------------------|
| US 4964995 | A | 23-10-1990 | AUCUN | | |
| GB 2091292 | A | 28-07-1982 | DE 3101025 A | 26-08-1982 | |
| | | | AT 372608 B | 25-10-1983 | |
| | | | AT 560081 A | 15-03-1983 | |
| | | | AU 7951282 A | 22-07-1982 | |
| | | | BE 891781 A | 30-04-1982 | |
| | | | DD 201915 A | 17-08-1983 | |
| | | | DK 12982 A | 16-07-1982 | |
| | | | ES 508714 D | 01-06-1983 | |
| | | | ES 8306788 A | 16-09-1983 | |
| | | | FI 820074 A | 16-07-1982 | |
| | | | FR 2497823 A | 16-07-1982 | |
| | | | GR 75832 A | 02-08-1984 | |
| | | | IT 1195293 B | 12-10-1988 | |
| | | | JP 57145195 A | 08-09-1982 | |
| | | | NL 8105301 A | 02-08-1982 | |
| | | | NO 820104 A | 16-07-1982 | |
| | | | NZ 199390 A | 31-05-1984 | |
| | | | PT 74018 A, B | 01-12-1981 | |
| | | | SE 8200069 A | 16-07-1982 | |
| | | | ZA 8107997 A | 27-10-1982 | |
| US 5965025 | A | 12-10-1999 | US 5356538 A | 18-10-1994 | |
| | | | US 5274129 A | 28-12-1993 | |
| | | | US 5730874 A | 24-03-1998 | |
| | | | US 5770085 A | 23-06-1998 | |
| | | | US 5225173 A | 06-07-1993 | |
| EP 0250953 | A | 07-01-1988 | IT 1190129 B | 10-02-1988 | |
| | | | AT 84979 T | 15-02-1993 | |
| | | | DE 3783809 A | 11-03-1993 | |
| | | | DE 3783809 T | 24-06-1993 | |
| | | | DK 306087 A, B, | 18-12-1987 | |
| | | | ES 2037684 T | 01-07-1993 | |
| | | | FI 872667 A | 18-12-1987 | |
| | | | GR 3007138 T | 30-07-1993 | |
| | | | HU 47857 A | 28-04-1989 | |
| | | | JP 2063798 C | 24-06-1996 | |
| | | | JP 7096498 B | 18-10-1995 | |
| | | | JP 63033337 A | 13-02-1988 | |
| | | | NO 872522 A, B, | 18-12-1987 | |
| | | | PT 85092 A, B | 01-07-1987 | |